

cited reference 2

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-089585

(43)Date of publication of application : 09.04.1996

(51)Int.Cl.

A61M 29/00

(21)Application number : 07-262490

(71)Applicant : MEDTRONIC INC

(22)Date of filing : 14.09.1995

(72)Inventor : DINH THOMAS Q
TUCH RONALD J
SCHWARTZ ROBERT S

(30)Priority

Priority number : 94 306785 Priority date : 15.09.1994 Priority country : US

(54) PRODUCTION OF MEDICINE ELUTION STENT, SUPPLY OF CURING SUBSTANCE INTO HUMAN BODY CAVITY AND MEDICINE ELUTION STENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a suitable apparatus for dosing a medicine for treating restricture by arranging a first layer that is a solid composite of a polymer and curing substance covering the surface of a cylindrical stent body, and arranging a fibrin layer as a second layer on the solid composite layer.

SOLUTION: A catheter 10 has balloon 15 with a stent 20 thereon, the stent 20 has a deformable metal part 22 that is coated with fibrin 24. The first layer is prepared by adding a liquid containing a solvent, a polymer dissolved in the solvent, and curing materials dispersed in the solvent into the constitution elements of a stent 20, evaporating the solvent to form a composite of polymer and curing materials covering the surface of the stent 20, and then forming a fibrin layer on the composite layer to prepare the second layer. As the polymer closely contacts with the medicine contained in the inner stent institution, the medicine can be kept in the stent 20 during the time when the stent 20 is expanded owing to its elastic property.



Ref. 2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-89585

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 M 29/00

審査請求 未請求 附求項の数37 F D (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平7-262490

(22) 出願日 平成7年(1995)9月14日

(31) 優先権主張番号 08/306, 785

(32) 優先日 1994年9月15日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591007804

メドトロニック インコーポレーテッド
MEDTRONIC, INCORPORATED

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432 ミ
ネアポリス ノース イースト セントラ
ル アベニュー 7000

(72) 発明者 トーマス キュー、ディン

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55343 ミ
ネトンカ ベーカー ロード 5319

(74) 代理人 弁理士 小林 十四雄 (外1名)

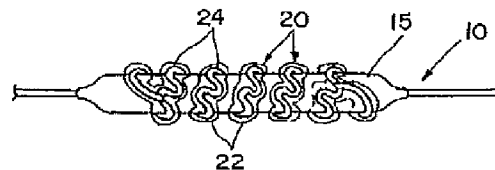
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤溶出ステント製造方法、治療物質の人体内腔への供給方法及び薬剤溶出ステント

(57) 【要約】

【課題】 フィブリンと溶出可能な薬剤を含んでいる管腔内のステントで再狭窄の処理を可能とする。

【解決手段】 カテーテル10は、ステント20が配されたバルーン15を有し、ステント20は、フィブリン24をコーティングした変形可能金属部分22を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下のステップを含む血管内の薬剤溶出ステント製造方法。

(a) 縦ね円柱状のステント本体を用意し、(b) ステント本体にポリマーと治療物質の固形の合成物である第1の層を設け、そして(c) 合成物上のフィブリン層として第2の層を設ける。

【請求項2】 上記第1の層が、以下のステップによって設けられる請求項1の方法。

(a) 溶媒、溶媒に溶解されたポリマー、及び溶媒で分散した治療物質を含む溶液をステント本体に供給し、そして(b) 上記溶媒をポリマーと治療物質の合成物を形成するために蒸発させる。

【請求項3】 上記溶液をスプレーして供給する請求項2の方法。

【請求項4】 上記溶液は、供給と乾燥を複数回繰り返して供給する請求項2の方法。

【請求項5】 上記溶液中に溶解されたポリマーに対する治療物質の比が、上記複数回の供給時に可変する請求項2の方法。

【請求項6】 上記ポリマーが生物学的被吸収性ポリマーである請求項2の方法。

【請求項7】 上記ポリマーが、ポリ(L-乳酸)、ポリ(ラクチド-コ-グリコライド)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-ヒドロキシ吉草酸エステル)からなるグループから選択されたものである請求項6の方法。

【請求項8】 上記ポリマーが生物学的安定性のポリマーである請求項2の方法。

【請求項9】 上記ポリマーが、シリコン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル単独重合体及び共重合体、アクリレート単独重合体及び共重合体、ポリエーテル及びセルロース誘導体からなるグループから選択された請求項8の方法。

【請求項10】 上記第1の層を、以下のステップによって設ける請求項1の方法。

(a) フィブリンノーゲンを含む溶液をステント本体に供給し、(b) フィブリンノーゲンを重合させるためにステント本体のフィブリンノーゲンにトロンبینを供給し、そして(c) フィブリンノーゲンを重合するにつれてフィブリンノーゲンに治療物質を供給する。

【請求項11】 上記第1の層を、以下のステップによって設ける請求項1の方法。

(a) ステント本体にフィブリンノーゲンと分散された治療物質を含む溶液を供給し、そして(b) フィブリンノーゲンを重合させるためにステント本体上のフィブリンノーゲンにトロンبینを供給する。

【請求項12】 上記治療物質が、糖質コルチコイド、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ACE抑制薬、発育因子、オリゴヌクレオチド抗血小板物質剤、抗凝固因子剤、抗有糸分裂薬

剤、抗酸化薬、代謝拮抗物質薬剤及び抗炎症剤からなるグループから選択されたものである請求項1の方法。

【請求項13】 フィブリンがフィブリンノーゲンとトロンبینの重合混合物を合成物上へ成形することによって供給される請求項1の方法。

【請求項14】 以下のステップを含む治療物質の人体内腔への供給方法。

(a) 縦ね円柱状のステント本体を用意し、(b) ポリマーと治療物質の固形の合成物である第1層をステント本体に設け、(c) 合成物上にフィブリンを供給し、

(d) ステントを腹腔経路で人体内腔の選択された部分に挿入し、そして(e) ステントを放射状に拡大させ、人体内腔と接触させる。

【請求項15】 上記第1の層が、以下のステップからなる請求項14の方法。

(a) 上記ステント本体に溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと溶媒で分散した治療物質を含む溶液を供給し、そして(b) 溶媒をポリマーと治療物質の合成物を形成するために蒸発させる。

【請求項16】 上記溶液をスプレーして供給する請求項15の方法。

【請求項17】 上記溶液は、供給と乾燥を複数回繰り返して供給する請求項15の方法。

【請求項18】 上記溶液中に溶解されたポリマーに対する治療物質の比が、上記複数回の供給時に可変する請求項15の方法。

【請求項19】 上記ポリマーが生物学的被吸収性ポリマーである請求項15の方法。

【請求項20】 上記ポリマーが、ポリ(L-乳酸)、ポリ(ラクチド-コ-グリコライド)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-ヒドロキシ吉草酸エステル)からなるグループから選択されたものである請求項19の方法。

【請求項21】 上記ポリマーが生物学的安定性のポリマーである請求項15の方法。

【請求項22】 上記ポリマーが、シリコン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル単独重合体及び共重合体、アクリレート単独重合体及び共重合体、ポリエーテル及びセルロース誘導体からなるグループから選択されたものである請求項21の方法。

【請求項23】 上記第1の層を、以下のステップによって設ける請求項14の方法。

(a) フィブリンノーゲンを含む溶液をステント本体に供給し、(b) フィブリンノーゲンを重合させるためにステント本体のフィブリンノーゲンにトロンبینを供給し、そして(c) フィブリンノーゲンが重合するにつれて、フィブリンノーゲンに治療物質を供給する。

【請求項24】 上記第1の層が、以下のステップによって設けられる請求項14の方法。

(a) ステント本体にフィブリンノーゲンと分散された治

療物質を含む溶液を供給し、そして (b) フィブリンノーゲンを重ねさせるためにステント本体上のフィブリンノーゲンにトロンピンを供給する。

【請求項 25】 上記治療物質が、糖質コルチコイド、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ACE 抑制薬、発育因子、オリゴヌクレオチド抗血小板物質剤、抗凝固因子剤、抗有糸分裂薬剤、抗酸化薬、代謝拮抗物質薬剤及び抗炎症剤からなるグループから選択されたものである請求項 14 の方法。

【請求項 26】 フィブリンがフィブリンノーゲンとトロンピンの重合混合物を合成物上へ成形することによって供給される請求項 14 の方法。

【請求項 27】 以下の要件からなる血管内の薬剤溶出ステント。

(a) 概ね円柱状であるステント本体、(b) ステント本体上の付着層中のポリマーと治療物質の固形成物、そして (c) 上記合成物上に付着した層中のフィブリン。

【請求項 28】 上記ステント本体が金属表面を有する請求項 27 のステント。

【請求項 29】 上記ステント本体が高分子可塑性表面を有する請求項 27 のステント。

【請求項 30】 上記固形成物は、複数の層を含む請求項 27 のステント。

【請求項 31】 ポリマーに対する治療物質の比が層によってさまざまである請求項 30 のステント。

【請求項 32】 上記ポリマーが生物学的被吸収性ポリマーである請求項 27 のステント。

【請求項 33】 上記ポリマーが、フィブリン、ポリ(L-乳酸)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-ヒドロキシ吉草酸エステル) からなるグループから選択されたものである請求項 32 のステント。

【請求項 34】 上記ポリマーが生物学的安定性のポリマーである請求項 27 のステント。

【請求項 35】 上記ポリマーが、シリコン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル単独重合体及び共重合体、アクリレート単独重合体及び共重合体、ポリエーテル及びセルロース誘導体からなるグループから選択されたものである請求項 34 のステント。

【請求項 36】 上記層中のポリマーに対する治療物質の比が、約 10:1~1:100 の範囲である請求項 27 のステント。

【請求項 37】 上記治療物質が、糖質コルチコイド、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ACE 抑制薬、発育因子、オリゴヌクレオチド抗血小板物質剤、抗凝固因子剤、抗有糸分裂薬剤、抗酸化薬、代謝拮抗物質薬剤及び抗炎症剤からなるグループから選択されたものである請求項 27 のステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、人体管腔の再狭窄を減らすための方法に関し、特に抗血栓及び抗再狭窄特性を有する管腔内用のステントに関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】再狭窄は、動脈のバルーンによる拡張、剔除、アテレクトミーあるいはレーザー処理等により動脈の狭窄部分を開くことで引き起こされる当該動脈の損傷による周辺の動脈あるいは冠状動脈の再閉塞である。例えばこれらの血管形成処置のために、再狭窄は約 20~50% という割合で生じ、その原因は、血管位置、病変部の長さ及び多くの他の形態上及び臨床的な変異である。再狭窄は、血管形成処置によって引き起こされる動脈壁の損傷の自然治癒反応であると考えられる。治癒反応は、損傷部位での血栓メカニズムで始まる。治癒過程の複雑な段階の最終結果は、動脈が再狭窄するか閉塞するまでの、細胞外間充繊生産と結合した内部平滑筋細胞の脈管内膜の肥厚、自由な泳動及び芽増殖である。

【0003】再狭窄を防ぐために、金属性の脈管内ステントを、永久に冠状動脈や周辺の脈管に植え込む。ステントは一般的には、血管内にカテーテルによって挿入し、血管内腔の機械的支持を行なうために動脈壁の不健全な部分と接触するように拡張する。しかしながら、再狭窄がそのようなステントでも生じることが発見された。またステントは、望ましくない局部的血栓症を引き起こすこともある。

【0004】血栓症の問題に対処するために、ステントを受け入れている人が抗凝固因子と抗血小板物質薬剤と共に付加的な全身処理を受ける。再狭窄の問題に対処するために、内皮細胞と接種されるステントを供給することが提案された (Dichek, D. A. et al.: Seeding of Intravascular Stents With Genetically Engineered Endothelial Cells (遺伝的に設計された内皮細胞のある血管内のステントの接種)、サーキュレーション 1989、80、1347~1353 頁)。その実験では、細菌性の β -ガラクトシダーゼカヒト組織タイプのプラスミノゲン賦活物質のためにレトロウイルスで仲介された因子の転送を受けたヒツジ内皮細胞を、ステンレス鋼製のステント上へ接種し、ステントを覆ったままで育成した。それゆえに細胞を血管壁に供給することができ、治療のためのプロテインを供給することができる。ステントによって血管壁に治療物質を供給する他の方法が、例えば国際特許出願 WO 91/12779 号 ("Intraluminal Drug Eluting Prosthesis" 「管腔内の薬剤溶出人工補装具」) 及び国際特許出願 WO 90/13332 号 ("Stent With Sustained Release of Drug") がある。

ined Drug Delivery”「持続性薬剤供給を伴うステント」)で提案されている。それらの出願は、抗血小板物質剤、抗凝固薬剤、抗微生物剤、抗炎症剤、抗物質代謝剤その他の薬剤を再狭窄の発生率を減少させるためにステントで供給することが提案されている。また酸化窒素離型剤のような他の血管再作動性剤も、使用できるとされている。

【0005】人工血管についての公知技術では、フィブリンが生物学的適応性表面を生じさせるために使用できることが広く知られている。例えば、Soldani等による論文“Bioartificial Polymeric Materials Obtained from Blends of Synthetic Polymers with Fibrin and Collagen”（「フィブリンのある合成ポリマーの混合から得られた生物学的人工の高分子物質とコラーゲン」）、International Journal of Artificial Organs (国際人工臓器ジャーナル)、第14巻、第5号、1991年では、ポリウレタンをフィブリノーゲンと併用して、トロンビンと架橋して人工血管を作っている。生体内テストについての論文で報告された人工血管は、フィブリンが組織生育を容易にし、そして急速に減少、再吸収される。また、ヨーロッパ特許出願公開第0366564号、(出願人：テルモ株式会社)は、フィブリンのような重合プロテインから作られる人工血管、カテーテル、人工内部器官のような医療用装置を開示する。フィブリンは非常に非トロンボゲンかつ組織非適合であり、内膜を再生する細胞の一定の増殖を促進するといわれている。また、Gusti等による論文“New Biolized Polymers for Cardiovascular Applications”（「心臓血管用途のための新しい生物適合化ポリマー」）、Life Support Systems (生命維持システム)、第3巻、補遺1、1986年では、「生体適合化された」ポリマーは、フィブリノーゲンと合成ポリマーを混合し、トロンビンと共に架橋することによって作られ、フィブリンが生物分解して組織生育と新しい内膜形成を改良するとされている。また、Haverich等による論文で“Evaluation of Fibrin Seal in Animal Experiments”（「動物実験のフィブリンシールについての評価」）、Thoracic Cardiovascular Surgeon (胸郭心臓血管外科)、第30巻、第4号、第215～222頁、1982年では、フィブリンを有する人工血管の成功したシーリングを報告している。米国特許出願第08/079,222号では、再狭窄の問題が血管内のステントのフィブリンの使用に言及できることが開示されている。しかしながら、フィブリンをベースとするステントを供給することが望まし

く、ステントも薬剤供給能力を有し、薬剤を潜在的な再狭窄部位へ局所的に供給でき、そして再狭窄の初期段階で血管を処理するために、1日中薬剤を溶出し、それによって再狭窄を防ぐか制限する。

【0006】

【課題を解決するための手段】フィブリンを含む管腔内のステントにより、再狭窄処理用の薬剤を投与するための適当な装置を実現できる。フィブリンは血液凝固の間に生ずるフィブリノーゲンの自然に生じる生物学的被吸収性のポリマーである。上述のように、処理部位にフィブリンを供給すると、容易に許容される生物学的被吸収性の表面を与えることができ、人体の治療メカニズムと共に自然の態様で相互に作用し、再狭窄を引き起こす血管内膜の肥厚の可能性を減少させる。ステントのフィブリン基質を経る薬剤の局所的投与が、さらに再狭窄の可能性を減少させる。このことについての顕著な問題は、比較的小さいフィブリンステント中の物質を治療上有用な量となるようにどのように供給するかである。

【0007】これを達成するには、全体的なフィブリンステント構造の強度に影響を及ぼさないように、ポリマーと治療の物質を含む第1の層をステント本体に設ける。第1の層は、治療薬をほとんど含まないフィブリンを含む第2の層でオーバーコートする。

【0008】本発明の1つの実施形態では、溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと、溶媒に分散された治療薬剤を含む溶液を、ステントの構造要素に加え、溶媒を蒸発させる。それからフィブリンをコーティングされた構造要素に加える。下層のステント構造の薬剤と密接に接触するポリマーの包含は、薬剤がステントの膨張の間に弾力性の基質でステントに保持されることを可能とし、また、植え込み後の薬剤の投与を速くする。ステントが金属性でも高分子物質の表面を有するものでも本方法を適用できる。本方法は、非常に単純な方法でもある。なぜならば、溶液にステントを浸すか、ステントに溶液を吹きかけることのみによって適用できるからである。膜の間に乾く間に、ステントに含まれる薬剤の量は、溶液の複数の薄い膜を形成することによって容易に制御できる。全体的なコーティングは、十分薄くするべきで、それによって、カテーテルによる血管内への供給用のステントの形状を大きくしないようにする。それゆえに厚みは約0.002インチ、最も好ましくは0.001インチ以下とする。コーティングの接着力と薬剤の供給レートは、適切な生物学的被吸収性あるいは生物学的安定性のポリマーの選択によって、そして溶液中のポリマーと薬剤の比によって制御できる。この方法では、糖質コルチコイド(例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン)、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ACE抑制薬、発育因子、オリゴヌクレオチド、より一般的には、抗血小板物質剤、抗凝固因子剤、抗有糸分裂薬剤、抗酸化薬、代謝拮抗物質薬剤及

び抗炎症剤のような薬剤をステントに与え、ステントの膨張の間にステントで保持し、そして制御されたレートで薬剤を溶出させることができる。放出レートは、複数の層中のポリマーに対する薬剤の比率を可変することによってさらに制御できる。

【0009】本発明の別の実施形態では、第1の層中のポリマーはフィブリンである。ポリマーとステント上の薬剤のコーティングは、フィブリノーゲンとトロンピンをステントに形成することによってステント本体上に第1のフィブリン層を設けることにより達成される。一方、重合しているフィブリン層に治療物質層を設け、そして治療物質とフィブリンを第2のフィブリン層でオーバーコートして、フィブリン層は重合される。また、治療物質は、ステント本体に印加されたフィブリノーゲン溶液で分散できる。それからトロンピンを、フィブリノーゲンの重合作用を達成し、かつ治療物質を含むフィブリン基質を供給するために加えることができる。この方法によると、ステントによって供給する治療物質の量は、フィブリンと治療物質の複数の層を採用することによって制御できる。

【0010】

【発明の実施の形態及び実施例】以下本発明の実施の形態及び実施例を説明する。本発明は、フィブリンを含むステントを提供する。用語「フィブリン」は、血液凝固の間に生ずるフィブリノーゲンの自然に生じている重合体を意味する。

【0011】血液凝固はいくつかの血漿たんぱく凝固因子、即ち、組織因子（第Ⅲ因子）、カリクレイン、高分子量キニノーゲン、 Ca^{+2} 及び磷脂質に加えて因子ⅩⅡ、ⅩⅠ、Ⅸ、Ⅹ、ⅤⅢⅢ、ⅤⅢⅠ、Ⅴ、ⅩⅢⅢ、プロトロンビン及びフィブリノーゲンを必要とする。最終の結果物は、フィブリンの不溶性架橋重合体であり、フィブリノーゲンへのトロンピンの作用によって発生する。フィブリノーゲンはポリペプチド分子鎖の3つの対（ $\alpha 2-\beta 2-\gamma 2$ ）を有し、これらは共有結合的にジスルフィド結合によってリンクし、約340,000の総分子量を有する。フィブリノーゲンはトロンピンによりプロテオリシスを介してフィブリンに変換される。活性化ペプチドフィブリノペプチドA（人間）は各 α 分子鎖のアミノ末端から切り裂かれる。フィブリノペプチドB（人間）は各 β 分子鎖のアミノ末端から切り裂かれる。結果として生じるモノマーは、フィブリンのゲルに自発的に重合する。不溶解性の機械的に強い形態へのフィブリン集合体のなおいっそうの安定化には第ⅩⅢⅢ因子による架橋を必要とする。第ⅩⅢⅢ因子はトロンピン存在の下で Ca^{+2} によってⅩⅢⅢaに変換される。ⅩⅢⅢaはトランスグルタミナーゼ活動によりフィブリンの γ 分子鎖を架橋し、 $\epsilon-(\gamma$ -グルタミル)リジン架橋を形成する。副次的にフィブリンの α 分子鎖も、アミノ基転移によって架橋されるかもしれな

い。

【0012】人体の細胞修復メカニズムの一部として、フィブリン血餅がフィブリン溶解現象に自然に従うために、植え込まれたフィブリンは急速に生物分解され得る。プラスミノゲンはフィブリン重合体の表面の上へ吸着された循環血漿たんぱくである。吸着されたプラスミノゲンは、血管の内皮から放出されたプラスミノゲン賦活物質によってプラスミンに変換される。それからプラスミンは、可溶性ペプチド断片にフィブリンを分解する。

【0013】フィブリンを作り、それを植え込み型の装置に形成するための方法が、以下の特許と公開出願で述べられている。Muller等の米国特許第4,548,736号では、フィブリンは、フィブリノーゲン凝固プロテイン、例えばトロンピン、レプチラーゼあるいはアンクロッドにフィブリノーゲンを接触させることによって凝固する。好ましくは本発明のフィブリン含有ステント中のフィブリンは、Gerendasの米国特許第3,523,807号あるいはヨーロッパ特許公開第0366564号で開示されているように、植え込み型装置の機械的性質と生物学的安定性を改良するために、凝固の間に現われる第ⅩⅢⅢ因子とカルシウムを有する。また好ましくは、本発明中のフィブリンを形成するフィブリノーゲンとトロンピンは同じ動物かヒトからのものであり、本発明のステントは、種属交雑免疫反応を避けるために植え込まれる。結果として生じるフィブリンは、150℃で2時間にわたる熱処理も行ない、抗原性を減少あるいは除去することができる。Muller特許では、フィブリン生成物は、結合されたフィブリノーゲンとトロンピンをフィルムに流し込むことによって製造される薄いフィブリンフィルムの形で存在し、水分透析膜を通して浸透性によりフィルムから水分を取り除く。ヨーロッパ特許出願第0366564号では、基材（好ましくはトロンピンかフィブリノーゲンのための多孔性か高親和力を有する）は、フィブリノーゲン溶液及びトロンピン溶液と接触させる。その結果、素子の表面上のフィブリノーゲンの重合作用によってフィブリン層が形成される。この方法を適用されたフィブリンの複数の層は、いかなる所望の肉厚のものともすることができ、あるいはGerendas特許のように、最初にフィブリンを凝固させ、そして粉末にし、水に混ぜて、熱した金型で所望の形状に形成する。安定性は、グルタルアルデヒドかホルムアルデヒドのような固定剤とフィブリンを接触させることによってフィブリンを形成することにより増大させることができる。フィブリンを製造、形成することについての当業者に公知の他の方法を本発明で使用してもよい。

【0014】好ましくは、Neurathetal等の米国特許第4,540,573号で述べられているようにフィブリンを作るために使用されたフィブリノーゲン

は、細菌フリーかつウイルスフリーのフィブリノーゲンである。フィブリノーゲンは、約10~50mg/mlの濃度、pH5.8~9.0、イオン強度約0.05~0.45の溶液で使用される。フィブリノーゲン溶液は、一般的にはタンパク質と、アルブミン、フィブロネクチン(0~300μg/mlフィブリノーゲン)、第XIII因子(0~20μg/mlフィブリノーゲン)、プラスミノゲン(0~210μg/mlフィブリノーゲン)、抗プラスミン(0~61μg/mlフィブリノーゲン)及び抗トロンビンIII(0~150μg/mlフィブリノーゲン)のような酵素を含む。フィブリンを作るために加えるトロンビン溶液は、一般的には1~120NIH単位/mlの濃度で、カルシウムイオンの濃度は、約0.02~0.2モルである。

【0015】好ましくは、フィブリン中の残留凝固プロテインによる凝固の影響は、ステントの植え込み後に血液とフィブリン界面で凝固することを防ぐために、本発明のステントでそれを用いる前に中和させるべきである。例えば、重合作用後に不可逆凝固抑制薬物が熱でフィブリンを処理することによってこれは達成できる。例えば、ヒルジン、D-フェニルアラニルプロピルアルギニンクロメチルケトン(PPACK)を使用できる。ヘパリンのような血液凝固阻止剤を、凝固の可能性を減少させるために加えることもできる。凝固抑制薬や抗凝固薬を伴う処理の効果を確実にするために、装置の植え込み前30分ぐらいに上述のような薬剤等を加えることが望ましい。

【0016】改良された構造強度のあるフィブリンの所望の特性を有する材料を製造するために、高分子物質をフィブリンと混合あるいは共重合させるために混ぜ合わせることもできる。例えば、Soldani等の論文 "Bioartificial Polymeric Materials Obtained from Blends of Synthetic Polymers with Fibrin and Collagen" 「フィブリン及びコラーゲンと合成ポリマーとの混合から得られる生物学的人工高分子物質」(International Journal of Artificial Organs, 「国際人工臓器ジャーナル」第14巻、第5号、1991年)で述べられているポリウレタン材料は、適当なステント構造に吹付けることができる。適当なポリマーは、ポリ乳酸塩エステル、ポリヒドロキシブチレート吉草酸エステル、ポリヒドロキシブチレートコヒドロキシ吉草酸エステル等の生分解性のポリマーである。

【0017】またステントは、フィブリンを含む多孔高分子可塑性のシート材料で作ることもできる。例えば、メチルー2-ピロリジンのような有機溶剤でポリエーテルウレタンを溶解させ、これによって生じるポリウレタン溶液に結晶質(溶媒で不溶な微粒子材料、食塩や糖

等)を混ぜ、薄膜に粒状の材料を伴う溶液を流し込み、そして粒状の材料を溶解させて取り除くために水のような第2の溶媒を印加し、それによって多孔質シートを残すことによってポリウレタンをそのようなシート材料とすることができる。それから多孔質シートを、シートの表面とシートの細孔を占めるフィブリン基質を作るためにトロンビンとフィブリノーゲンの溶液を加えた後に、フィブリノーゲンで細孔を満たすために、フィブリノーゲン溶液に入れる。好ましくは、シートに加えたフィブリノーゲンを細孔に入れるために、シートを真空中で吸引する。

【0018】フィブリンの形状は、成形工程によって与えられることができる。例えば、Wiktorの米国特許第4,886,062号に開示されるように、混合物をほぼ同じ形状を有するステントに形成することができる。Wiktor特許で開示されたステントを作る方法と違って、フィブリンと共に形成したステントを、直接所望の端部開口状の管に成形できる。

【0019】Muller等の米国特許第4,548,736号では、患者への薬剤供給のために生物学的被吸収性基質のちゅう密フィブリン組成物が開示されている。ステントに与えたフィブリンに対する人体内部の分析や処理に有用な薬剤や他の治療物質を含ませることによって、そのようなフィブリン組成物を本発明でも使用できる。それから薬剤、フィブリン及びステントを、処理すべき人体内部のある部分に供給し、薬剤は、周囲の管腔組織の再狭窄の進行に影響を及ぼすために溶出させる。国際特許公開WO91/12779 "Intraluminal Drug Eluting Prosthesis" (「管腔内の薬剤溶出人工補装具」)には、再狭窄処理に有用であると思われる薬剤の例が開示されている。それゆえに、再狭窄の処理に有用な薬剤とフィブリンに含めることができかつ本発明で使用する薬剤には、抗凝固因子薬剤、抗血小板物質薬剤、代謝拮抗物質薬剤、抗炎症性薬剤及び有糸分裂阻害薬のような薬剤を含む。また、上酸化窒素離型剤のような他の血管再作動性剤も使用できる。そのような治療物質は、フィブリンに包含させる前にマイクロカプセルに入れることができる。マイクロカプセルは、治療物質を血流や人体内部に与えるレートを制御する。フィブリンを脱水する必要はない。Muller等の特許で述べられているように、ちゅう密フィブリン構造は、治療物質を含むと、及びフィブリンからの供給レートを制限することが必要とされないからである。例えば、薬剤供給のための適当なフィブリン基質は、フィブリノーゲンのpHを、沈殿反応を防ぐために食塩水(例えば、NaCl、CaCl等)の中でpH6.7を下まわるように調整し、マイクロカプセルを加え、トロンビンと共にフィブリノーゲンを処理し、そして生じたフィブリンを機械的に薄膜に押し付けることによって作ることができる。本発明

での使用に適するマイクロカプセルは周知のものである。例えば、米国特許第4,897,268号、同第4,675,189号、同第4,542,025号、同第4,530,840号、同第4,389,330号、同第4,622,244号、同第4,464,317号、及び同第4,943,449号に開示のものを使用できる。また、Miller等の米国特許第4,548,736号に開示されたものに類似する方法では、薬剤供給に適するちゅう密フィブリン組成物を、十分に密な基質ヘフィブリンを押し付けた後にフィブリンに直接薬剤を加えることによって、マイクロカプセルなしで作ることができ、薬剤の所望の溶離レートを達成できる。更に他の方法では、制御されたレートで溶出可能な薬剤を含むようにするために、溶媒、溶媒で溶解されたポリマー及び溶媒で分散された治療薬剤を含む溶液をステントの構造要素に印加し、そして溶媒を蒸発させる。それからフィブリンを付着した層中のコーティングされた構造要素に加える。下層のステント構造に薬剤と密接に接触させてポリマーを含むことは、ステントの膨張の間に薬剤を弾力がある基質でステントに保持するのを可能とし、また、植え込み後の薬剤の投与を遅くする。ステントが金属性でも高分子物質の表面を有するものでも本方法を適用できる。本方法は、非常に単純な方法でもある。なぜならば、溶液にステントを浸すか、ステントにへ溶液を吹きかけることのみによって適用できるからである。ステントに含まれる薬剤の量は、溶液が膜の間*

*で乾く間に、溶液の複数の薄い膜を形成することによって容易に制御できる。カテーテルによる血管内への供給用のステントの形状を大きくしないように、全体的なコーティングは、十分に薄くすべきである。それゆえに厚みは約0.002インチ、最も好ましくは0.001インチとする。コーティングの接着力と、薬剤の供給レートは、適切な生物学的被吸収性あるいは生物学的安定性のポリマーの選択によって、そして溶液中のポリマーと薬剤の比によって制御できる。この方法では、糖質コルチコイド（例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン）、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ACE抑制薬、発育因子、オリゴヌクレオチド、より一般的には、抗血小板物質剤、抗凝固因子剤、抗有糸分裂薬剤、抗酸化薬、代謝拮抗物質薬剤及び抗炎症剤のような薬剤をステントに適用し、ステントの膨張の間にステントで保持し、そして制御されたレートで薬剤を溶出させることができる。放出レートは、複数の層中のポリマーに対する薬剤の比率を変換することによってさらに制御できる。例えば、中間層より外層中のポリマーの薬剤の比が高くなるのは、時間の経過とともに減少するより高い初期の薬用量の結果である。ポリマーと溶媒と治療物質のいくつかの適当な結合例を下記の表1に示す。

【0020】

【表1】

ポリマー	溶媒	治療物質
ポリ（L-乳酸）	クロロホルム	デキサメタゾン
ポリ（乳酸-コグリコール酸）	アセトン	デキサメタゾン
ポリエーテルウレタン	N-メチルピロリジン	トコフェロール （ビタミンE）
シリコーン接着剤	キシレン	デキサメタゾン ーリン酸塩
ポリ（ヒドロキシブチレート ーコ-ヒドロキシ吉草酸エステル）	ジクロロメタン	アスピリン

【0021】使用されるポリマーは、生物学的被吸収性あるいは生物学的安定性のポリマーである。適当な生物学的被吸収性のポリマーには、ポリ（L-乳酸）、ポリ（ラクチド-コグリコライド）及びポリ（ヒドロキシブチレート-コ-吉草酸エステル）を含む。適当な生物学的安定性のポリマーには、シリコーン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル単独重合体と共重合体、アクリレート単独重合体と共重合体、ポリエーテル及びセルロース誘導体を含む。溶液の中の溶解されたポリマーに対する薬剤の比は、例えば、約10:1~1:100の範囲で広く変化させることができる。フィブリンは、フィブリノーゲンとトロンビンの重合混合物を上述のような合成物に成形することによって印加される。本発明の別の実施形態では、ポリマーとステント上の薬剤のコーティングは、治療物質を含むステント本体に第1のフィ

ブリン層を形成し、そしてフィブリンの第2の層を形成することによって達成できる。1つの方法は、フィブリン層が重合している間にフィブリノーゲンとトロンビンをステントに印加し、重合フィブリン層に治療物質層を印加し、そして治療物質とフィブリンを第2フィブリン層でオーバーコートする。この方法によると、ステントによって供給する治療物質の量は、フィブリンと治療物質の複数の層を採用することによって制御できる。例えば、ステントにデキサメタゾンを含めるために、まずステント本体をフィブリノーゲン溶液（例えば、5mg/ml）で湿らせ、トロンビン溶液（例えば、12NIH単位/ml）で湿らせて、ステント表面にフィブリンを形成する。2~3分ぐらい後に、表面がまだ粘着性を有している間に、粘着性のフィブリンに公知の濃度のデクサメタゾン粉末を印加する。これは、圧延やフィブリン

13

上へ粉末を吹きかける等かなり多くの方法で実施できる。室温において約5分後に、デキサメタゾンコーティングしたステントには、フィブリンの第2の層をコーティングできるようになる。後述のように、これは金型で実施できる。更に他の方法では、本発明のこの実施形態は、水分散可能（即ち可溶）な治療物質をフィブリンノーズン溶液で分散し、この溶液をステント本体に印加することによって実行する。トロンビンをステント本体上のフィブリンノーズンを重合させるために加え、それによってフィブリン基質に含まれる治療物質と共にフィブリンを製造する。それから第1のフィブリン層を、第2のフィブリンコーティングと共に設ける。

【0022】用語「ステント」は、内腔壁の処理される部位と接触させるいかなる装置をも意味し、内腔壁にフィブリンを塗し、内腔壁にそれを保持させる。これは冠状動脈閉塞の処理及び脾臓、頸動脈、腸骨及び膝窩の血管の切開動脈瘤を固着させるために、経皮的に供給する装置を特に含む。ステントは、その上へフィブリンが印加された下層の高分子可塑性あるいは金属性の構造要素を有する。あるいはステントは、ポリマーと混ぜ合わせたフィブリンの合成物である。例えば、変形可能金属線ステントは、W i k t o r の米国特許第4, 886, 062号で開示されたような一以上のフィブリンの膜で上述のようにコーティングできる。即ち、フィブリンノーズン溶液とフィブリンノーズン凝固プロテインの溶液を加えることによって金属骨フレームにフィブリンを重合させる。あるいはフィブリン予備成形物例えば上述のように作られたフィブリンフィルム（即ち、M u l l e r 等特許で述べられているような製造フィルム）で取り囲むこともできる。それからステントとフィブリンをバルーンカテーテルの遠位端でバルーン上へ置き、血管形成術処置でのような従来の経皮的な手段によって処理された狭窄が閉塞部位へ供給し、それからバルーンを膨張させて人体内腔に接触させる。処理部位に本発明のフィブリンステントを残して、カテーテルは引き出す。それゆえにステントは、処理部位においての内腔の支持物と内腔壁にフィブリンをとどめておく構造をも提供することになる。図1は、バルーンカテーテル上にこの一般構造を有しているステントを示す。カテーテル10は、ステント20が配されたバルーン15を有し、ステント20は、フィブリン24をコーティングした変形可能金属部分22を有する。図2は、他のステント30を示し、フィブリンフィルム32は、ステント30にそれを付着する（例えばフレーム34のまわりをフィルム32で包む）ことによって下層の金属性のフレーム34に付着され、フィルム32をフレーム34に固着している。即ち、フィルムはフレームに付着できるように粘着性を有するが、もし必要ならば接着材も使用できる。そして処理部位へ供給されるまで、フィルム32はバルーン36とフレーム34上にとどまる。フィルム32は、好まし

14

くは、容易に広がって、処理時にステント30を内腔壁と接触しやすくする折り目かひだを有し、フレーム34上を包む。

【0023】例えばまた、国際特許公開WO91/12779 "Intraluminal Drug Eluting Prosthesis" 「管腔内の薬剤溶出人工補装具」で開示されたような、弾力がある高分子物質の自己膨脹ステントも使用できる。この公開特許では、フィブリンは、ステントの高分子物質内でステント上へコーティングあるいは合体されている。この構造のステントを図3で示す。ステント40は、第1の方向で螺旋に巻かれたフィラメント42の第1のセットと、フィラメント44の第2のセットとを有する。第2の方向で螺旋に巻かれたこれらのフィラメント42、44、フィブリン及び/または他のポリマーとフィブリンを混合したものである。他のポリマーとフィブリンの結合が、改良された機械的性質と各フィラメント42、44の製造可能性を与えている。フィブリン含有フィラメント42、44のための適当な材料は、ポリウレタンとフィブリンの架橋混合体である。S o l d a n i 等の論文 "Bioartificial Polymeric Materials Obtained from Blends of Synthetic Polymers with Fibrin and Collagen" 「フィブリンとコラーゲンの合成ポリマーの混合から得られた生物学的人工高分子物質」 (International Journal of Artificial Organs (国際人工臓器ジャーナル)、第14巻、第5号、1991年) 中の人工血管材料として使用されている他の生物学的安定あるいは生物学的腐食性ポリマーも使用できる。この構造のフィブリン含有ステントは、縦に伸張された状態でカテーテルの遠位端に付着させ、ステントの直径を減少させる。それからステントを、処理部位へカテーテルにより人体内腔を通して供給し、そこでステントが内腔壁と接触するように拡張させるために、カテーテルから放出する。そのようなステントを配置するための特別の装置が、H u l l の米国特許第5, 192, 297号に開示されている。弾力がある金属ステントのような他の自己膨脹ステントも当業者には容易に想到でき、フィブリンをステントの下層構造の材料に合体させ、あるいはステントの下層構造上にフィルム状に設けることもできる。

【0024】本発明に係るステントを製造するための好ましい方法を、図4~10で説明する。W i k t o r の米国特許第4, 886, 062号で開示されたタイプのステント50は、好ましくは硬質材料からなる管55に挿入されており、拡張されていないPTCAバルーンに適合するのに十分大きい内径を有するが、その内径は十分に膨らんだPTCAバルーンより小さい。カテーテル62に取り付けてあるPTCAバルーン60と膨張装置

15

(図示せず)は、ステント50と管55に挿入される。食塩水で懸濁した約pH6、5のフィブリノーゲンと、トロンピンは、管55内の収縮したバルーン60とステント50のまわりに挿入される。加えられたトロンピンの量は、重大でない。しかし好ましくは、約5分でフィブリン65にフィブリノーゲンを重合する。重合作用後に、フィブリンを好ましくは数時間、少なくとも1時間にわたり架橋させる。それからバルーン60を、バルーン60と管55の間のフィブリン65を圧縮するために膨らませる。その後、バルーン60をしぼませて、管55から取り除く。その結果生じるフィブリンステント70は、フィブリン65の非常に薄い弾性フィルムに組込まれたステント50を含む。それからフィブリンステント70を管55から取り除き、緩衝液で食塩水を洗浄する。

【0025】フィブリンステントはさらに、PPACKかヒルジンを有すトロンピンで中和させ、ヘパリンのような血液凝固阻止剤を加えるか、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジーンエタンスルホン酸(HEPES)によって緩衝した血清溶液のような生物学的製剤緩衝剤での人体温度における培養によって架橋をさらに容易にし、あるいはグリセロールのような可塑剤を加える。その結果生じるフィブリンステントは、バルーン上に置くことができ、そしてクリンプ加工によってバルーン上へ固定できる。それから従来のように、人体腔中へステントを管腔経由で供給し、拡大させることができる。

【0026】好ましくは、ヘパリンを血栓症の防止や、制限のために効果的な量で植え込み前にステントに組み込む。例えば、フィブリンステントを、植え込み前の10~30分にヘパリン溶液に浸す。ヘパリン浸漬処理は、約1,000~25,000ヘパリン単位/mlの濃度を有するヘパリン溶液で行える。完全に重合される前に、フィブリン基質にヘパリンを組み込むことが望ましい。例えば、フィブリノーゲンとトロンピンが結合され、その結果生じるフィブリンが形成されたあとではあるが、フィブリノーゲンとトロンピンを結合してから2時間のうちに、フィブリンをヘパリンの溶液に浸す。フィブリン重合作用が完全であるので、フィブリン構造の完全性を損なうことがないようにヘパリンを約20,000ユニット/mlを含むヘパリン溶液にフィブリンを浸す。浸漬時間は、ヘパリン溶液の濃度とフィブリンで望まれるヘパリンの濃度に基く。しかしながら好ましくは、約10,000~20,000単位/mlの濃度を有するヘパリンの溶液で、約12~24時間の浸漬時間が採用できる。フィブリンへのヘパリンの組み込みのための更に他の方法では、ヘパリンは、フィブリノーゲンに対するヘパリンの比がヘパリンがフィブリンフィルムを弱めないようなものであるかぎり、フィブリノーゲンあるいはフィブリノーゲンとトロンピンの初期混合物に

16

含まれる。一般的にはヘパリン約50~500単位以下を、フィブリン0.003~0.006グラムを含むステントに用いる。フィブリンにヘパリンを含ませるための更に他の方法では、粉末状のヘパリンを重合作用処理の間にステントへ振りかけ、補助的トロンピンとフィブリノーゲンをヘパリンのコーティングとして印加する。

【0027】上述の金属ステント部分は、フィブリンの管を作るために排除され、フィブリンの管をバルーンカテーテル上に置き、そして人体腔で拡張させる。永久に植え込む金属要素がないので、癒合が人体腔で完成するにつれてステントが生物分解する。金属構造のないステントのための十分な構造的支持体を可能とするためには、金属要素の代わりに、エラスチン/フィブリン/コラーゲン/フィブロネクチンからなる支持要素が望ましい。所望であるならば、フィブリングルーかフィブリノーゲンを、血管壁への接着性を改良するために、血管内に配置する直前にフィブリン管の外面に印加する。

【0028】フィブリンステントを作るための更に他の方法では、フィブリンを、図11、12で示するような多重キャビティ金型で重合させる。金型100は、第1と第2の金型半部101、102と、金型ベース103の3要素からなる。一連のピン105~108とねじ110~113は一緒に抜き型子を固定する。組立の際、金型半部101、102は5つの金型キャビティ115a~eを画定する。各金型キャビティ115a~eの中央には金型ベース103で保持される対応するピン117a~eが位置する。金型ベース103には、一連の横に伸びる通気道120a~eがあり、金型キャビティを完全に充填できるようにするために、キャビティ115a~eと連通する。成形面は、ピースパーツを成形後に金型キャビティから取り除けるように、PTFEのような高分子可塑性スリップ塗料でコーティングする。図13は、成形作業後に金型半部101、102を取り除いた後の図12の金型ベース103を示す。ピン117a~eは、成形されたフィブリン121a~eで囲まれている。

【0029】図14を参照すると、成形処理中は、ステント125を金型100の金型キャビティ115aの1つに入れ、ピン117aがステント125の中空部の中心を占める。トロンピン130を有するフィブリノーゲン混合物は、フィブリノーゲン溶液とトロンピン溶液を滅菌注射器に入れて計量し、そしてプランジャーで注射器から押し出して溶液を混ぜることによって作られる。例えば、26mg/mlの濃度を有するフィブリノーゲン溶液0.5mlを、12NIH単位/mlの濃度を有するトロンピン溶液0.125mlと混ぜる。それから混合物130をキャビティ115aに満たし、ステント125を包むように注入する。それから混合物130を硬化させる。上述の混合物を伴う治療間隔は、少なくとも2時間である。混合物130が凝固してから滅菌水を

17

金型100へ吹きかけることによってフィブリンの乾燥を防ぐ。硬化したときは、ステント125と硬化した混合物130を含む予備成形物140は、金型ベース103を取り除き、ピン117aから成形された予備成形物140を引っ張ることによって金型100から取り除く。ピン117が、PTFEコーティングされているので、硬化した混合物130はピン117aに付着しない。予備成形物140は、プラスチックのピンセットを使用してピン117aの底から押し出して取り除くことができる。必要であれば、余分なフィブリンを、このときに予備成形物140から切り取ることができる。このトリミングは、フィブリンの強度が大きくなってから行ってもよい。その後、予備成形物140をさらに因子X111aのような架橋剤を含む緩衝液145で処理して架橋させる。例えば、緩衝剤145を、pH7.4のトリス緩衝剤とし、予備成形物140を少なくとも5時間浸す。好ましくは、ヘパリン135の溶液を混合物130に含ませる。それからヘパリン135を含む混合物130を金型100のキャビティ115aに注入して硬化させる。また、予備成形物140を金型100から取り除いた直後、予備成形物140をヘパリン溶液に浸す。架橋後、予備成形物140を第2の金型150のキャビティで補助成形し、フィブリンステント160を最終の形態とするために圧力155を印加する。例えば、金型をポリカーボネート管とし、予備成形物140をバルーンカテーテルのバルーンの上に置いて管内に挿入する。それからバルーンをゆっくり膨ませ、管の側面に対して予備成形物140を押し付ける。フィブリン膨張とフィブリンに掛かる圧力は、フィブリンの粘弾性によってフィブリンを伸張させかつ薄くする。フィブリンが脆い材料からなるので、緩慢な膨張によってフィブリンが裂けないようにすること及び生体内での膨張のための適当な寸法をステントを与えることは、膨張を制御するために重要である。例えば、予備成形物140を約2.7mmの内径とし、それは3.5mmバルーン上に配して3.4mm内径の金型150に入れる。約6気圧になるまで、バルーンを1気圧ずつゆっくり拡張させる。最終形状にフィブリンステント160を設定するために、第2の金型150内で短時間圧力155をフィブリンステント160に掛ける。一般的には6気圧を30分間掛ければ十分である。バルーンの圧力を放出させると、バルーンとフィブリンステント160を金型150から引き出すことができる。もしフィブリンステント160をパッケージ化しかつ乾燥させるのであれば、真空乾燥、エタノール脱水、凍結乾燥のような公知の脱水処理170を行ない、保存と使用のためのパッケージ化180を行なう。一般的にはパッケージ化180した後、フィブリンステント160のγ線か電子ビーム滅菌190を行なう。金属性のフレームを有するフィブリンステントは、この成形法によって容易に形成できる。

18

【0030】フィブリンステントの滅菌は、滅菌カウイスフリーの材料及び装置を用い、滅菌状態で加工することによって達成できる。滅菌加工条件には、標準的クリーンルーム内で装置を製造し、最終の滅菌段階で製造プロセスを終えることを含む。最終の滅菌は、好ましくはγ線による微生物DNAの破裂を引き起こすのに十分なレベルでの照射にパッケージ化された装置を露出することである。これは約2.5Mradのγ線量で達成できる。適当なガンマ線電源としては、例えばコバルト60かセシウム137を採用できる。電子ビーム照射も用いることができる。放射線照射を行なう際のパッケージ化された装置は、脱水状態のパッケージ中にフィブリンステントを入れるか、あるいはフィブリンを最後まで100%の湿度環境に維持するウェットパッケージに入れるか、そのいずれでもよい。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るフィブリンコーティングを含む金属性のステントを有するバルーンカテーテルの側面図である。

【図2】本発明に係るフィブリンフィルムを含む金属性のステントを有するバルーンカテーテルの側面図である。

【図3】本発明に係るフィブリンを含む高分子物質のステントの側面図である。

【図4】ステントとステントが挿入された固定管の側面図である。

【図5】カテーテルバルーンが挿入された図4の管の側面図である。

【図6】ステントとカテーテルを含む図5の管の部分断面図である。

【図7】フィブリンが加えられた図6の管の部分断面図である。

【図8】バルーンを拡大させた図7の管の部分断面図である。

【図9】図8の管から取り除かれた状態のステントの側面図である。

【図10】カテーテルのバルーンに取り付けられた完成状態のステントの側面図である。

【図11】本発明に係るステントを作るための数個取金型の平面図である。

【図12】図11の金型の側面図である。

【図13】上半分を取り除いた図12の金型の側面図である。

【図14】図11、12の数個取金型を使用しているフィブリンステントを作るための処理のフローチャートである。

【符号の説明】

10 カテーテル

15 バルーン

50 20 ステント

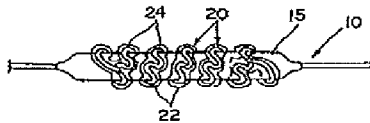
19

20

22 変形可能金属部分
24 フィブリン
30 ステント
32 フィブリンフィルム
34 フレーム
36 バルーン
40 ステント
42、44 フィラメント
50 ステント
55 管
60 バルーン
62 カテーテル

65 フィブリン
70 フィブリンステント
100 金型
101、102 金型半部
103 金型ベース
105~108 ピン
110~113 ねじ
115a~115e キャビティ
117a~117e ピン
10 120a~120e 通気道
121a~121e フィブリン

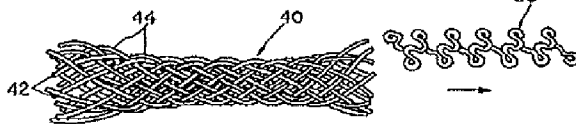
【図1】



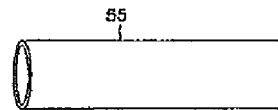
【図2】



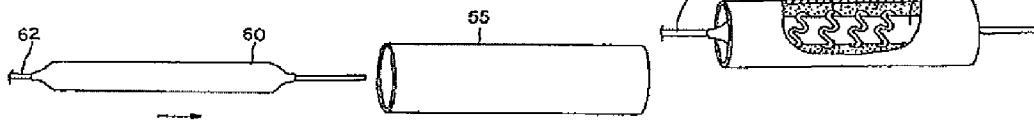
【図3】



【図4】

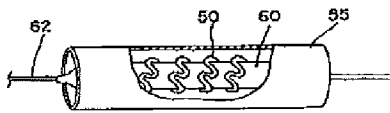


【図5】

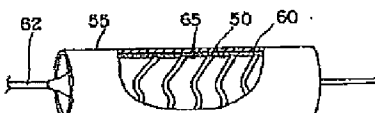


【図7】

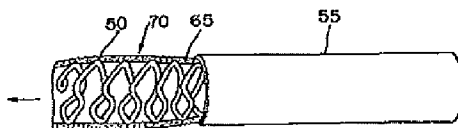
【図6】



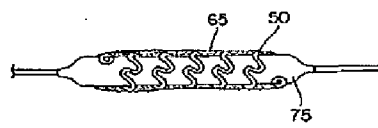
【図8】



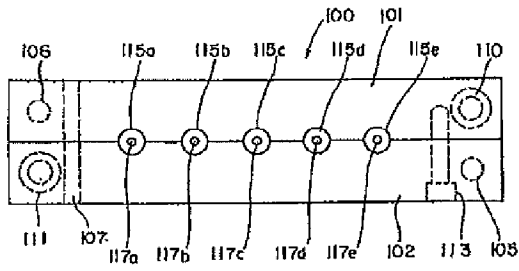
【図9】



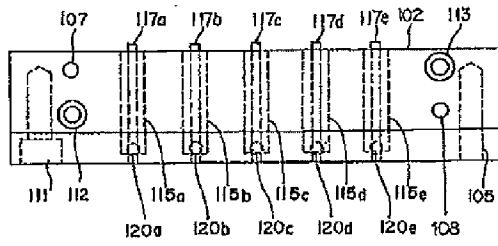
【図10】



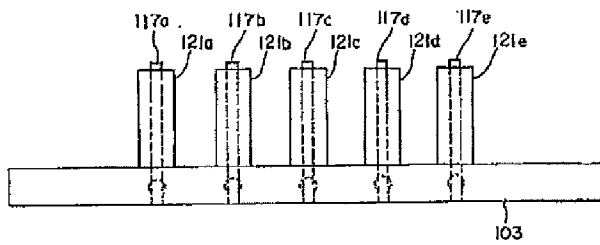
【図 11】



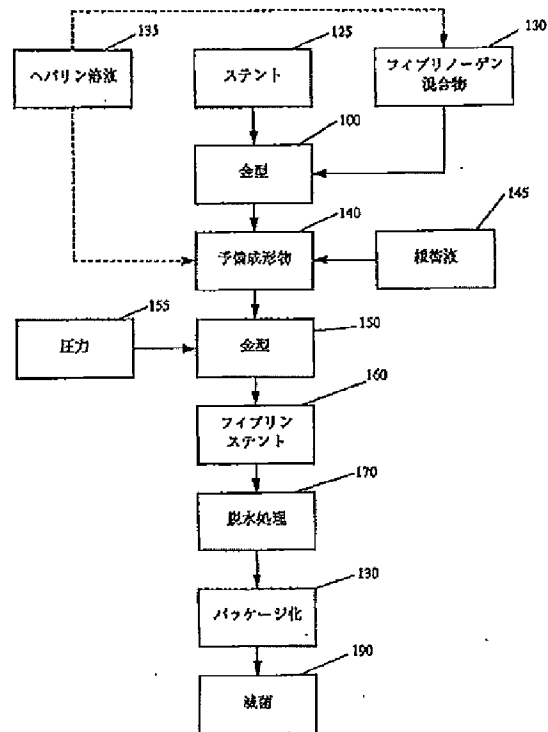
【図 12】



【図 13】



【図14】



フロントページの続き

(72)発明者 ロナルド ジェイ、タッチ
 アメリカ合衆国 ミネソタ州 55442 プ
 リモスフィフティファースト アベニュー
 ノース 12330

(72)発明者 ロバート エス、シュワルツ
 アメリカ合衆国 ミネソタ州 55902 ロ
 チャスター オウダッツ レーン サウス
 ウェスト 1123